

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

ANNÉE 1930

THESE

N° 77

POUR

LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(DIPLOME D'ÉTAT)

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1930

Par Alfred MANSEAU

Né le 27 avril 1906

à Angers (Maine-et-Loire)

ÉTUDE

de quelques réactions tuberculiniques

La tuberculine chez le chien

La tuberculine chez les vaccinés avec le B. C. G.

JURY { *Président* : M. LEMIERRE, professeur à la Faculté de Médecine.
 { *Assesseurs* { M. PANISSET { professeurs à l'Ecole Nationale
 { M. LESBOUYRIES { Vétérinaire d'Alfort.

SAINT-MAIXENT-L'ÉCOLE

IMPRIMERIE GARNIER & C^{IE}

1930

ÉTUDE DE QUELQUES RÉACTIONS TUBERCULINIQUES

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

ANNÉE 1930

THÈSE

N° 77

POUR

LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(DIPLOME D'ÉTAT)

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1930

Par Alfred MANSEAU

Né le 27 avril 1906

- à Angers (Maine et Loire)

ÉTUDE

de quelques réactions tuberculiniques

La tuberculine chez le chien

La tuberculine chez les vaccinés avec le B. C. G.

JURY { *Président* : M. LEMIERRE, professeur à la Faculté de Médecine.
 { *Assesseurs* { M. PANISSET { professeurs à l'Ecole Nationale
 { M. LESBOUYRIES { Vétérinaire d'Alfort.

SAINT-MAIXENT-L'ÉCOLE

IMPRIMERIE GARNIER & C^{IE}

1930

PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'ÉCOLE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

Directeurs honoraires : MM. P.-J. CADIOT et H. VALLÉE

Directeur : M. E. NICOLAS

Professeurs honoraires : MM. G. BARRIER, Inspecteur général honoraire des Écoles Vétérinaires, P.-J. CADIOT, A. RAILLIET, H. VALLÉE

PROFESSEURS ET CHARGÉS DE COURS

	MM.
Anatomie descriptive des mammifères domestiques	BRESSOU
Physiologie, thérapeutique générale, matière médicale . .	MAIGNON
Physique et chimie médicales, toxicologie, pharmacie . .	NICOLAS
Parasitologie et maladies parasitaires, clinique ; histoire naturelle médicale.	HENRY
Pathologie médicale des équidés et des carnassiers, clinique ; sémiologie et propédeutique ; jurisprudence.	ROBIN
Pathologie chirurgicale des équidés et des carnassiers, clinique ; anatomie chirurgicale, médecine opératoire et ferrure.	COQUOT
Pathologie bovine, ovine, caprine, porcine et aviaire, clinique ; médecine opératoire, obstétrique	LESBOUYRIES
Pathologie générale et microbiologie, maladies microbiennes et police sanitaire, clinique.	PANISSET
Histologie et embryologie, anatomie pathologique ; autopsies	G. PETIT
Zootéchnie et économie rurale	DECHAMBRE
Agronomie, botanique et hygiène ; matière médicale . . .	{ DECHAMBRE
	{ & HENRY
Industrie et contrôle des produits d'origine animale. . . .	VERGE

Professeur agrégé : M. LESBOUYRIES.

Chef de travaux agrégé : M. SIMONNET.

Chefs de travaux : M. MONVOISIN, M. MOUSSU (R.).

La Faculté de Médecine et l'Ecole Vétérinaire déclarent que les opinions émises dans les dissertations qui leur sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent leur donner ni approbation, ni improbation.



ÉTUDE DE QUELQUES RÉACTIONS TUBERCULINIQUES

INTRODUCTION

Peu de maladies intéressent le vétérinaire comme la tuberculose et cela pour plusieurs raisons. La plus importante est sa grande fréquence dans l'espèce bovine où les pertes qu'elle provoque la classent au premier rang de toutes les maladies contagieuses. Mais si les dégâts sont très sensibles, le danger de contagion qu'elle fait courir à l'homme et aux autres animaux domestiques est également loin d'être négligeable. S'il est prouvé que la viande provenant d'une vache tuberculeuse n'est que rarement tuberculigène, il n'en est pas de même de son lait et il est admis maintenant que toute vache tuberculeuse, même sans lésion mammaire, a un lait bacillifère pouvant contaminer son veau (expériences de M. le Professeur Moussu, de MM. Chambrelent, Vallée, Rabinowtsch, Schroeder et Cotton, etc...) ou les per-

sonnes qui les consomment. Citons à l'appui de ce dernier fait l'existence dans 25 % des cas, du bacille bovin chez les enfants morts de tuberculose.

Chez les autres animaux, la chèvre est contaminée facilement en vivant en cohabitation dans l'étable. Son lait présente le même danger que le lait de vache. Le porc également se nourrissant de lait de vache tuberculeuse, paie un lourd tribut à la tuberculose.

Enfin, à côté de la tuberculose bovine, caprine et porcine, la tuberculose canine se rencontre très souvent ; les chiens vivant au contact de l'homme tuberculeux, contractent facilement la maladie, comme le prouvent les statistiques de l'Ecole d'Alfort. Ces chiens exposent ainsi leur entourage à un danger d'autant plus redoutable que le propriétaire ne s'en doute pas, le plus souvent.

Aussi, devant ces faits, nous est-il apparu intéressant de consacrer ce travail à la tuberculine, l'extrait toxique des cultures de bacilles tuberculeux, qui a fait faire un si grand pas à la prophylaxie de la tuberculose bovine.

Nous étudierons d'abord la tuberculine, puis son action chez l'organisme tuberculeux, la réaction qu'elle provoque chez l'animal vacciné avec le B.C.G., les phénomènes d'accoutumance, le mécanisme de la réaction tuberculinique, chaque chapitre étant accompagné des quelques expériences que nous avons pu faire à l'Ecole d'Alfort. Nous remercions ici M. le Professeur Panisset qui nous a donné l'idée

de ce sujet et dont les conseils éclairés nous furent prodigués, M. le Professeur Bocquet qui voulut bien, malgré ses absorbantes recherches, nous consacrer un temps précieux, et M. le Professeur Lesbouyriès qui facilita largement notre tâche en mettant à notre disposition les chiens tuberculeux abandonnés à l'Ecole.

CHAPITRE PREMIER

La Tuberculine

La découverte de la tuberculine est due à Robert Koch. Ce savant indiqua les effets toxiques de ce produit chez le cobaye tuberculeux, à une dose relativement faible, et son innocuité envers le cobaye sain. La tuberculine brute qu'il prépara est encore la plus couramment employée ; des cultures de 6 à 8 semaines de bacilles tuberculeux, sur bouillon de bœuf additionné de glycérine, sont stérilisées, évaporées au bain-marie jusqu'à réduction au 1/10 et filtrées. On obtient ainsi un liquide clair et sirupeux contenant les endotoxines et exotoxines tuberculeuses.

Beaucoup crurent d'abord trouver dans la tuberculine un moyen de traitement de la tuberculose. On s'ingénia à l'administrer progressivement en partant de très faibles doses, à préparer diverses tuberculines ne renfermant que des exotoxines, que des endotoxines ou qu'une partie déterminée de chacune d'elles. Tous les essais aboutirent à des échecs, la

tuberculine ne déterminant dans tous les cas qu'une exacerbation des foyers tuberculeux. Signalons en passant que la tuberculine, comparable, quant à sa préparation et à son action diagnostique, à la malléine, en diffère à ce point de vue. Les injections de malléine constituent en effet, à l'heure actuelle, le seul traitement rationnel et efficace contre la morve.

Bien plus intéressante fut l'application de la tuberculine au diagnostic de la tuberculose bovine. Divers procédés sont actuellement utilisés. Le premier en date est celui de l'injection sous-cutanée de tuberculine, produisant constamment chez les animaux tuberculeux, si petite la lésion soit-elle, une réaction générale se traduisant par une élévation de la température. Chez les sujets sains, l'injection est sans effet.

La dose habituellement employée chez les bovins adultes est, suivant la taille, de 3 à 5 cm³ de tuberculine diluée au 1/10 dans de l'eau phéniquée à 5/1000. Outre cette réaction générale, il est fréquent d'observer une réaction locale consistant en un œdème au point d'injection et une réaction locale. Cette injection sous-cutanée de tuberculine très sûre, comporte quelques inconvénients. C'est d'abord l'immobilisation de l'animal et les prises fréquentes de température, c'est ensuite la perte de lait très appréciable en cas de réaction positive. Diverses autres réactions tuberculiniques ont été depuis introduites dans la pratique. Ce sont par ordre d'intérêt : l'intradermo-réaction, l'oculo-réaction et la cuti-réaction.

L'intradermo-réaction, indiquée par Mantoux, se

propagea en médecine vétérinaire grâce aux travaux du Professeur Moussu. L'inoculation de tuberculine se fait dans l'épaisseur du derme. Une très petite quantité de tuberculine suffit. La dose pour un bovin adultes est de $1/10$ à $2/10^{\circ}$ de cm^3 de tuberculine brute diluée au $1/4$ dans de l'eau phéniquée à $5/1000$. L'injection se fait habituellement chez le bovin dans un des plis sous-caudaux ou à la paupière inférieure ou aux deux endroits simultanément pour éviter toute erreur. Elle détermine chez l'animal tuberculeux un épaississement inflammatoire de la peau au niveau du point d'injection, qui atteint son maximum vers la 48° heure. Chez l'animal sain, la réaction est nulle. Cette méthode simple et élégante, peut être d'une interprétation plus délicate que l'hypo-dermo-réaction, est maintenant la plus largement répandue en médecine vétérinaire.

Une troisième méthode, également simple, est la réaction oculaire appliquée par le Professeur Vallée. Elle consiste à instiller sur l'un des yeux de l'animal soupçonné de tuberculose, quelques gouttes de tuberculine brute. Un léger massage suffit pour la répandre à toute la surface conjonctivale. Cinq ou six heures après il se produit chez le tuberculeux une infiltration sanguine de la sclérotique et une tuméfaction des paupières. La réaction dure de 3 à 6 jours. Si l'on répète l'instillation quelques jours après la première, la réaction est encore plus sensible. Ce procédé très pratique peut rendre de grands services en médecine vétérinaire.

Il est enfin une dernière méthode, la cuti-réaction, d'une application moins courante en pratique vétérinaire, la plus usitée chez l'homme. Il suffit d'introduire par simple scarification une goutte de tuberculine sur la peau pour voir apparaître dans les heures qui suivent (12 à 24 heures après), une papule caractéristique. En médecine vétérinaire, l'intradermo-réaction doit lui être préférée.

Ce rapide exposé sur la tuberculine, ses propriétés et ses divers modes d'emploi étant fait, examinons maintenant les différents chapitres que nous nous sommes promis de développer.

CHAPITRE II

Quelques réactions tuberculiniques chez l'animal vacciné au B. C. G.

Il nous a paru intéressant de faire quelques expériences sur la réaction tuberculinique des animaux vaccinés avec le vaccin vivant de Calmette-Guérin. En effet, cette vaccination prend une extension en médecine bovine, capable de déterminer quelques troubles dans la législation à venir. Une loi en préparation base le diagnostic de la tuberculose, avec toutes les suites qu'il entraîne, sur la réaction de la tuberculine. On voit immédiatement l'intérêt de la question.

Les bactériologistes allemands, en particulier, croient que tout état d'immunité antituberculeuse est lié à un état allergique provoquant une réaction tuberculinique. Dans ce cas, il ne serait plus possible de distinguer par l'injection de tuberculine, le bovin tuberculeux du bovin vacciné avec le B.C.G. Mais le

Professeur Calmette ne pense pas exactement ainsi. Il dit que la réaction tuberculinique n'est pas forcément liée à l'état d'immunité, ainsi que le prouvent ses expériences. Il a constaté que chez certains enfants vaccinés, la réaction tuberculinique n'apparaissait que très tardivement ou n'apparaissait quelquefois pas. D'autre part, des veaux vaccinés par injection intraveineuse de B.C.G. cessent vite de réagir, alors que tolérants aux bacilles tuberculeux. Aussi, le Professeur Calmette considère-t-il que la « réaction tuberculinique apparaît lorsque les organes lymphatiques sont parasités par quelques bacilles, virulents ou non, et seulement lorsque l'organisme a pu être suffisamment imprégné d'abord par les produits de sécrétion de ces bacilles, puis par les substances défensives (anticorps, etc...) qui en dérivent ». Il résulte de ceci que l'organisme possédant une quantité suffisante de substances défensives réagira à la tuberculine comme le tuberculeux; dans la grande majorité des cas. C'est ce qui a conduit les Professeurs Calmette et Guérin à vacciner les jeunes veaux par injection sous-cutanée de B.C.G., au lieu d'une injection intra-veineuse, ayant constaté dans une de leurs expériences que la réaction tuberculinique positive était plus fréquente et plus durable chez les premiers. Et ils conseillent de renouveler cette inoculation sous-cutanée chaque année pour conserver cet état d'allergie lié à l'état d'immunité.

Nos expériences sur ce sujet portèrent sur 2 lapins, 6 cobayes et un chien.

Première expérience

Trois lapins de 1.500 gr. sont inoculés le 20 décembre 1928 dans la veine marginale de l'oreille avec, chacun, 10 mmgr. de B.C.G. dilués dans 2 cm³ de solution physiologique. Pour les deux premiers, l'injection se passe normalement sans que l'on puisse noter le moindre trouble. Il n'en est pas de même du troisième. Très vigoureux, il oppose une vive résistance à son maintien. L'injection est poussée dans la veine marginale — peut-être un peu vite. Une heure après, nous le trouvons mort dans la cage où nous l'avons transporté. L'autopsie ne fournit aucun renseignement utile. C'est probablement l'injection poussée trop rapidement qui détermina le choc embolique mortel. Aucun phénomène consécutif particulier ne fut remarqué chez les deux autres lapins qui conservèrent leur appétit et leur poids.

Le 12 janvier 1929, c'est-à-dire 23 jours après, nous tuberculinions les 2 lapins. Nous injectons dans ce but 1 cm³ de tuberculine brute diluée au 1/20 dans la veine marginale. Nous avons la réaction suivante pour le premier lapin :

1 ^{er} lapin (gris).....	Veille au soir.....	38°8
	10 h. 25.....	38°7
	11 h. 25.....	39°4
	12 h. 25.....	40°6
	14 h. 25.....	41°2
	16 h. 25.....	41°1
	17 h. 25.....	40°7
	18 h. 25.....	40°7
	19 h. 25.....	40°2
	Lendemain matin.....	38°5

Cette réaction est, ainsi qu'on peut le voir, franchement positive. La température dépasse vers la cinquième heure 41° et l'écart des températures maxima et minima est de 2° . Il en est de même pour le second lapin dont la réaction est la suivante :

2 ^e lapin (noir).....	Veille au soir.....	38°6
	10 h. 25.....	39°3
	11 h. 25.....	39°3
	12 h. 25.....	40°6
	14 h. 25.....	41°4
	16 h. 25.....	41°4
	17 h. 25.....	40°4
	18 h. 25.....	40°8
	19 h. 25.....	40°8
	Lendemain matin.....	38°9

L'élévation de température s'accompagne d'un manque d'appétit.

En prenant la température le surlendemain au lapin gris, notre thermomètre trop long et trop gros provoque de vives réactions qui déterminent une perforation de l'intestin du lapin. Nous décidons aussitôt la laparatomie. L'opération terminée, sans anesthésie, se passe au mieux. Nous retirons le thermomètre, nageant dans la cavité abdominale, lavons le péritoine au sérum physiologique, suturons l'intestin. La guérison est rapide sans que jamais l'appétit n'ait diminué.

Le 9 mai 1929, c'est-à-dire environ 5 mois après autre tuberculination. Nous injectons cette fois dans la veine marginale 4/10 de cm^3 d'une solution de

tuberculine diluée au 1/10. Nous obtenons les réactions suivantes :

	LAPIN GRIS	LAPIN NOIR
Veille au soir.....	38°7	39°
8 h. 30.....	38°9	39°2
9 h. 30.....	39°1	39°1
11 h. 30.....	39°	38°7
1 h. 30.....	38°7	39°2
3 h. 30.....	39°4	39°3
5 h. 30.....	39°	38°8
7 h. 30.....	39°3	39°1
Lendemain matin	38°9	38°7

Ces deux réactions sont franchement négatives.

Il résulte de cette expérience que chez le lapin vacciné au B.C.G., la tuberculine en injection intraveineuse provoque assez rapidement (20 jours) une réaction très nette. Cette réaction est relativement peu durable puisqu'elle est disparue au bout de 5 mois. Ces faits confirment les expériences de Calmette et Guérin chez le veau.

Deuxième expérience

Le 20 décembre 1928, six cobayes, pesant respectivement :

- 1 — 535 g r.
- 2 — 400 gr.
- 3 — 335 gr.
- 4 — 320 gr.
- 5 — 260 gr.
- 6 — 190 gr.

sont inoculés avec 5 mmgr. de B.C.G. dilués dans un cm^3 d'eau physiologique, sous la peau, à la face interne de la cuisse droite. On constate, dans les jours qui suivent, une tuméfaction au point d'injection, bientôt suivie d'une ulcération. Le ganglion inguinal droit réagit chez chacun des cobayes. Il est très sensible chez le cobaye n° 1.

Le 9 janvier 1929, nous procédons à la tuberculinisation générale du lot. Chez les plus lourds, le chancre est presque disparu, laissant une cicatrice encore douloureuse. Chez les autres, il n'est pas encore guéri. Nous injectons dans l'épaisseur du derme du flanc droit de chaque cobaye $1/10$ de cm^3 d'une solution au $1/20$ de tuberculine brut de Koch. Nous avons pratiqué l'injection dans une partie non pigmentée du flanc préalablement dépilée. 24 heures après nous apprécions les résultats : 3 cobayes ont une réaction positive nette : léger épaissement du derme avec sensibilité, — deux autres présentent une réaction suspecte consistant en une légère infiltration œdémateuse sans sensibilité. Le 6° est le cobaye de 535 gr. C'est une femelle pleine. Il n'y a ni épaissement, ni sensibilité. Le lendemain, c'est-à-dire 48 heures après l'injection, la situation est sensiblement la même. Toutefois, le cobaye n° 3 qui semblait devoir fournir une réaction positive la veille est tout à fait normal.

Huit jours plus tard, le 17 janvier 1928, nous procédons à une nouvelle intradermo-réaction dans le flanc gauche aux mêmes doses. Les 3 mêmes cobayes

réagissent positivement, le n° 3 d'une façon plus sensible. Le n° 4 reste suspect. Le n° 6 ne réagit pas.

Il ne nous a pas été donné de suivre ces cobayes plus longtemps. Ils moururent tous successivement, à quelques jours d'intervalle, comme tous les autres du laboratoire, à la suite d'une épidémie dont l'origine est restée inconnue. Leur autopsie n'a montré aucune lésion tuberculeuse du foie ou du poumon.

Il est à retenir de cette expérience que la réaction à la tuberculine chez les cobayes inoculés sous la peau à dose moyenne de B.C.G. n'est pas constante — elle met un temps relativement long à s'établir (cobaye n° 3) et elle est restée négative chez une femelle en gestation. Nous aurons l'occasion de parler dans un chapitre spécial des cas de réactions négatives chez les femelles tuberculeuses en gestation.

Troisième expérience

Elle est pratiquée sur un chien berger allemand, âgé d'un an et demi environ, pesant 15 kilos 500.

Le 15 avril 1929, nous tuberculinons ce chien en lui injectant sous la peau, derrière l'épaule, 1 cm³ de tuberculine bovine diluée au 1/10. La réaction est la suivante :

7 h. 30.....	38°4
8 h. 30.....	38°5
9 h. 30.....	38°9
11 h. 30.....	38°7
1 h. 30.....	39°3
3 h. 30.....	38°6

5 h. 30.....	39°2
7 h. 30.....	39°
Lendemain matin.....	38°8

Cinq jours plus tard, le 20 avril 1929, nous inoculons sous la peau une émulsion de 50 mmgr. de B.C.G. dans 10 cm³ de solution physiologique.

Le 9 mai 1929, nous injectons à ce chien sous la peau 1 cm³ de tuberculine diluée à 1/10. La réaction fut la suivante :

8 h. 30.....	38°4
9 h. 30.....	39°4
11 h. 30.....	39°5
1 h. 30.....	39°3
3 h. 30.....	39°
5 h. 30.....	39°5
7 h. 30.....	39°1
Lendemain matin.....	38°6

Le 20 mai, nous procédons à une nouvelle et même tuberculination. La réaction fut encore négative ainsi que l'on peut en juger :

7 h. 30.....	38°6
8 h. 30.....	38°5
10 h. 30.....	39°2
1 h. 30.....	39°3
3 h. 30.....	39°1
5 h. 30.....	39°4
7 h. 30.....	39°1
Lendemain matin.....	39°

Ce chien inoculé de B.C.G. ne réagit donc pas à la tuberculine à deux reprises, la dernière à un mois de la vaccination.

CONCLUSION

En résumé, de ces trois expériences, nous retiendrons :

1° La tuberculine chez le lapin injecté de B.C.G. produit une réaction assez rapide, très nette, mais peu durable (réaction négative cinq mois après l'injection vaccinale). Si l'on admet que la production des anticorps provoquant la réaction tuberculinique va de pair avec l'état d'immunité, nos résultats concordent avec les expériences du Professeur Calmette. « Il est manifeste que l'inoculation intraveineuse unique de 20 mgr. et mieux encore de 30 mgr. de B.C.G. protège le lapin contre une infection tuberculeuse mortelle en 50 à 60 jours pour les témoins. Mais cette protection s'efface peu à peu et disparaît aux environs du 6^e mois ».

2° La réaction tuberculinique est assez tardive et quelquefois nulle chez les cobayes et chiens inoculés au B.C.G.

3° La gestation a une influence inhibitrice sur la réaction tuberculinique des cobayes vaccinés au B.C.G.

4° En aucun cas, dans nos expériences, le B.C.G. n'a provoqué la tuberculose.

CHAPITRE III

Accoutumance à la tuberculine - Réactions secondes, réactions tuberculiniques et accoutumance chez le chien

Il est un phénomène qui gêne beaucoup dans le diagnostic de la tuberculose par la tuberculine, c'est le phénomène appelé « accoutumance ». Nocard, le premier y attira l'attention. Il constata que, chez les bovidés tuberculeux, les réactions tuberculiniques devenaient de moins en moins intenses quand on répétait les injections à quelques jours d'intervalle. Ce fait fut vérifié plus tard d'une façon très nette quand la tuberculine fut employée comme moyen thérapeutique. Chez des personnes tuberculeuses, on pouvait faire supporter des doses relativement énormes de tuberculine sans aucune réaction appréciable, en espaçant convenablement les injections. Enfin, expérimentalement, on constate facilement cette accoutumance. Burnet fit supporter à des cobayes qu'il avait injectés de bacilles tuberculeux, par doses croissantes, jusqu'à 100 mmgr. en une seule injection,

dose plusieurs fois mortelle chez le cobaye n'ayant pas reçu antérieurement de tuberculine. Cette accoutumance à la tuberculine serait de courte durée. Manaud a aussi constaté que des cobayes accoutumés à recevoir 200 mmgr. pouvaient être tués à la dose de 50 mmgr. après 26 jours de repos. Nocard n'avait pas été sans remarquer cette courte durée de l'accoutumance chez le bœuf. Aussi conseillait-il d'attendre un mois pour retuberculer un bovin que l'on a pu croire tuberculiné par son vendeur.

Les réactions locales chez les bovidés ne créent pas cette accoutumance, mais une réaction générale empêche la formation de réactions locales postérieures, sauf, toutefois, l'oculo-réaction. Il est même un fait curieux, signalé par MM. Guérin et Delattre : c'est qu'un animal tuberculeux, soumis à une ophtalmo-réaction, puis quelques jours après à une tuberculation sous-cutanée, voit sa réaction oculaire réapparaître. D'autre part, le Prof. Vallée a montré que cette oculo-réaction allait en accentuant au fur et à mesure qu'on la répétait. Cette sensibilité locale peut faire penser à un phénomène d'anaphylaxie auquel beaucoup d'auteurs ont voulu rallier la réaction tuberculinique. A première vue, l'accoutumance semble aller à l'encontre de cette hypothèse. Mais le Professeur Vallée, en étudiant de plus près l'injection seconde de tuberculine, a constaté que la réaction, loin de ne plus apparaître, était plus rapide. Aussi, indiqua-t-il un moyen sûr de déceler l'animal tuberculeux tuberculiné : il suffit d'injecter une dose double de tuberculine, le matin, au bovin suspect, et de

prendre les températures dans la journée, toutes les deux heures. Le plus souvent, la réaction est insuffisamment nette pour ne permettre aucun doute. Cette sensibilité plus rapide et plus vive s'observe aussi dans l'intradermo-réaction. L'intradermo-réaction seconde a été spécialement étudiée en Angleterre. Elle consiste à injecter dans la peau de l'encolure, préalablement rasée sur un carré de 3 cm. de côté, derrière l'emplacement du joug, 1/10 de cm³ de tuberculine brute. 48 heures après, si la réaction n'est pas suffisamment nette, on procède à une nouvelle inoculation de 1/10 de cm³, au centre de l'infiltration oedémateuse. On peut appeler cette seconde injection, par analogie avec l'anaphylaxie, injection déchaînante : en cas de tuberculose, il y a un oedème mou, chaud et sensible. Cette méthode donnerait d'excellents résultats. Nous l'avons essayé dans une étable de 12 vaches. Pour plus de commodité, nous avons fait l'épreuve dans l'épaisseur du derme du pli sous-caudal, comme se pratique habituellement l'intradermo-réaction. Nous avons employé, selon la technique, la tuberculine brute. Au premier examen, 48 heures après l'injection sensibilisante, une vache seulement avait fourni une réaction très notable qui a fait que nous l'avons classée de suite tuberculeuse.

Sur les 11 autres, 5 ont présenté un petit abcès gros comme un grain de blé. Nous l'avons attribué à l'action nécrosante de la glycérine de la tuberculine brute. Peut-être ne s'en produit-il pas dans la peau plus épaisse de l'encolure, endroit choisi par les auteurs anglais. Sur les 5 autres vaches nous avons

répété l'injection ; 24 heures après, aucune n'avait réagi (l'une d'elles présentait un petit abcès).

Nous n'avons pu vérifier la valeur de la méthode par une injection sous-cutanée de tuberculine. D'autre part, l'injection sous la queue et non à l'encolure, région sûrement choisie avec soin dans la technique, aurait pu seule expliquer nos échecs.

Les Professeurs Panisset et Verge ont essayé cette méthode dans le diagnostic des tuberculoses canines. Leurs expériences portèrent sur 9 chiens, dont : 2 sains, 3 cliniquement tuberculeux, 4 inoculés dans la veine avec 1 cgr. de bacilles tuberculeux humains. Ces animaux furent ensuite autopsiés, les 2 premiers ne présentaient aucune lésion, les 7 autres des lésions tuberculeuses. Les injections furent pratiquées sur la peau du dos rasée. Il y eut une réaction appréciable chez les animaux sains après l'injection déchaînante. Chez 4 animaux tuberculeux, il y en eut également, mais dans 3 cas elle n'était guère sensible. Les auteurs concluent : « Ces faits corroborent, par conséquent, l'opinion classique en la matière : la tuberculine, quel que soit le procédé d'investigation, demeure un test incertain dans le diagnostic des tuberculoses canines ». Ceci nous amène à citer les quelques expériences que nous avons faites chez le chien, en vue de vérifier la sensibilité du tuberculeux à l'injection sous-cutanée de tuberculine et d'étudier s'il existe une accoutumance chez cet animal.

Nos observations portent sur 7 chiens. Nous avions l'intention de rechercher la valeur de la réaction tuberculinique chez le chien par injection sous-cutanea-

née, puis l'accoutumance du chien à la tuberculine. Malheureusement, beaucoup des chiens tuberculeux traités aux hôpitaux de l'école d'Alfort sont, ou fiévreux, ce qui rend la réaction thermique très difficile à interpréter, ou à un degré de tuberculose si avancé que la tuberculine est sans action, comme cela se produit chez le bœuf à lésions tuberculeuses étendues. Aussi n'avons-nous pu faire nos essais que sur un petit nombre de sujets.

Chien n° 1. — Chien de rue, 5 ans environ, 15 kilos. Présente une toux sèche, des rales pulmonaires. Très maigre : Crotaphites émaciés. C'est en outre un chien de café, donc qui a été plus particulièrement exposé aux risques de contagion ainsi que le montre l'observation.

1^{re} tuberculation, le 5 mars 1929 (injection sous-cutanée de 2 cm³ de tuberculine employée chez le bœuf pour l'hypodermo-réaction). Réaction thermique franchement positive. Réaction générale accentuée, perte complète de l'appétit. Abattement.

Nous effectuons une 2^e tuberculation le 14 mars, c'est-à-dire 9 jours après, à la même dose. Réaction encore franchement positive. Le chien est sacrifié 2 jours après. On trouve des lésions de pneumonie caséeuse, non caverneuse, caractéristiques.

1 ^{re} tuberculation	2 ^e tuberculation
(5 mars)	(14 mars)
—	—
7 h. 38°1	7 h. 30.. 38°3
	8 h. 30.. 38°6
	9 h. 30.. 38°8

9 h.....	38°4	10 h. 30..	40°5
		11 h. 30..	40°3
		12 h. 30..	40°4
11 h.....	40°4	13 h. 30..	39°9
		14 h. 30..	40°
		15 h. 30..	39°7
13 h.....	40°	16 h. 30..	40°
		17 h. 30..	40°
		18 h. 30..	39°8
Lend. 9 h.....	38°9	Lend. 8 h. 30..	39°

Chien n° 2. — Chien berger allemand, 8 ans ; maigre. Pleurésie double et ascite, cette dernière récidivant en quelques jours après ponction. Egalement chien de café.

1^{re} tuberculation le 15 avril 1929, effectuée avec 2 cm³ de tuberculine diluée au 1/10 derrière l'épaule. Réaction générale peu appréciable, car le chien ne mange guère habituellement et reste triste. Réaction sans grande élévation de température.

2^e injection de tuberculine dans les mêmes conditions le 23 avril 1929, huit jours après. Réaction négative.

Autopsie : Sacrifié le 24 avril : lésions pulmonaires accentuées de tuberculose. Quelques tubercules sont calcifiés.

<i>1^{re} tuberculation</i>		<i>2^e tuberculation</i>	
(15 avril)		(23 avril)	
Veille au matin..		Veille au matin..	
9 h.	38°8	9 h.	39°
10 h. 30....	39°	10 h.	39°2
1 h. 30....	39°4	12 h.	39°6
			39°7

3 h. 30....	40°	14 h. 30....	39°3
5 h. 30....	39°9	16 h.	39°7
Lendemain matin	39°	Lendemain matin	38°8

Chien n° 3. — Fox-terrier, 4 ans, 10 kilos. Diarrhée incoersible. Arrêtée par l'administration de divers antidiarrhéiques, reprend sitôt que l'on cesse le traitement.

Tuberculiné le 15 avril, toujours avec 2 cm³ de tuberculine, donne les température suivantes :

7 h. 30.....	38°5
8 h. 30.....	38°
10 h. 30.....	38°2
1 h. 30.....	37°7
3 h. 30.....	38°4

Très abattu, il meurt à 5 heures.

Autopsie : Lésions pulmonaires tuberculeuses, muqueuse digestive (intestin grêle) très irritée.

Chien n° 4. — Chienne vivant également dans un café. Berger allemand, 7 ans. Pleurésie double ; maigre accusée.

Tuberculine le 15 avril avec 1 cm³ de tuberculine diluée au 1/10 donne ces températures :

Veille au soir....	38°7
7 h. 30....	38°6
9 h. 30....	39°
11 h. 30....	39°2
1 h. 30....	39°5
3 h. 30....	39°3
5 h.	39°5
Lendemain matin	39°1

Réaction douteuse.

Meurt trois jours après.

Lésions de tuberculose pleurale.

Chien n° 5. — Chien berger allemand. Pleurésie double.

Tuberculiné le 12 mars 1929 (2 cm³ de tuberculine).

Réaction thermique, réaction générale positives.

Retuberculiné le 14 mars 1929 (2 jours après) à la même dose, donne une réaction nulle.

Le 18, il meurt des suites de sa pleurésie tuberculeuse très probablement aggravée par l'injection de tuberculine. Il en est en effet ainsi quelquefois chez le bœuf. D'autre part, ce chien ne s'était jamais bien remis de la 1^{re} réaction du 12 mars.

<i>1^{re} tuberculination</i> (12 mars)		<i>2^e tuberculination</i> (14 mars)	
—		—	
Veille au soir....	38°7	Veille au soir....	38°8
		7 h. 30....	38°4
7 h. 15....	39°	8 h. 30....	38°8
		9 h. 30....	38°7
9 h. 15....	39°4	10 h. 30....	38°3
		11 h. 30....	38°7
11 h.	40°5	12 h. 30....	38°8
		13 h. 30....	39°4
13 h.	40°8	14 h. 30....	39°4
		15 h. 30....	39°2
14 h.	40°6	16 h. 30....	39°5
		17 h. 30....	39°5
16 h. 30....	40°4	18 h. 30....	38°9
Lendemain matin.	38°8	Lendemain matin	38°8

Chien n° 6. — Berger, 2 ans. Pleurésie double.

Tuberculiné avec 2 cm³ de tuberculine.

Réaction thermique suivante sans signification :

Veille au soir....	38°4
7 h. 30....	38°7
9 h. 30....	39°
11 h. 30....	38°8
13 h. 30....	38°5
15 h. 30....	38°1
17 h. 30....	39°
Lendemain matin	38°5

Meurt deux jours après.

Il est certain cette fois que l'état de l'animal fut nettement influencé par l'injection de tuberculine. Il n'y eut aucune réaction thermique, ainsi que l'on peut en juger, mais l'appétit cessa brusquement, le chien resta triste dans sa niche jusqu'à sa mort.

Chien n° 7. — Chienne fox, 7 ans. Ascite récidivant après ponction. Tuberculinée le 15 mars 1929 et de nouveau le 16 à la même dose (1 cm³ 1/2) fournit une première réaction positive, une seconde douteuse.

<i>1^{re} tuberculation</i> (15 mars)		<i>2^e tuberculation</i> (16 mars)
—		—
Veille au soir.....	38°6	38°6
7 h. 30.....	38°5	38°8
8 h. 30.....	38°4	39°
9 h. 30.....	39°2	39°1
10 h. 30.....	39°4	39°4
11 h. 30.....	39°5	39°3
12 h. 30.....	39°8	39°2

13 h. 30.....	39°6	39°5
14 h. 30.....	39°7	39°
15 h. 30.....	39°5	39°1
16 h. 30.....	39°7	39°1
17 h. 30.....	39°1	39°4
18 h. 30.....	39°4	39°4
Lendemain après-midi	38°5	38°8

Sacrifié le 20 : Tuberculose péritonéale.

CONCLUSIONS

1° La tuberculine ne fournit pas infailliblement une réaction positive chez les chiens tuberculeux (chiens n°s 3, 4 et 6) dans nos expériences. Nous pensons qu'il en fut ainsi à cause de la gravité des lésions tuberculeuses des chiens examinés ici. Tous, en effet, étaient à un degré avancé de tuberculose que l'on pouvait faire facilement le diagnostic clinique. Chez les autres, en apparence sains, la tuberculine doit, sans aucun doute, avoir une action révélatrice plus certaine. Pour les premiers, la déviation du complément conseillée par le professeur Verge auquel elle a donné de si bons résultats, vérifiée par de nombreux auteurs, en particulier Urbain, doit lui être préférée, quand on en possède les moyens.

2° Il semble y avoir accoutumance, mais d'assez courte durée. Le chien n° 1 réagit de la même façon, à la même dose de tuberculine, 15 jours après une première inoculation. Le chien n° 2 après une réaction positive, ne donne qu'une courbe irrégulière huit jours plus tard. Le chien n° 5 fournit une réaction né-

gative 2 jours après une réaction positive. Le chien n° 7, après une légère élévation de température, ne fournit le lendemain qu'une courbe sans signification.

3° Remarquons la toxicité de la tuberculine chez les chiens atteints de tuberculose grave : chiens n° 3, 4, 5 et 6.

CHAPITRE IV

Etude sur le mécanisme de la réaction à la tuberculine

Le mécanisme de la réaction à la tuberculine est une question qui a toujours beaucoup intrigué les biologistes. Ce problème, encore beaucoup discuté, pourrait en effet éclairer le mode de défense de l'organisme contre le bacille de Kock et ses toxines, et par suite orienter les chercheurs dans de nouvelles voies de lutte contre la tuberculose. De nombreuses théories se sont tour à tour succédées. Les premières très simples n'ont pas résisté longtemps à la critique et maintenant toutes les hypothèses sont des plus complexes.

La première en date, dès la découverte de la tuberculine, est la « théorie de l'addition ». La tuberculine s'ajouterait aux poisons tuberculeux et par suite provoquerait une augmentation de l'intoxication. Mais cette théorie, très simple, devait vite s'effondrer lorsque l'on constata que de très faibles doses de tuber-

culine pouvaient faire naître des réactions focales assez vives.

Puis on émit l'hypothèse que la tuberculine déclanchait la naissance de poisons thermogénétiques en provoquant la destruction de certains éléments cellulaires. Mais l'existence de ces poisons est encore à prouver.

Le Professeur Moussu introduisit des cultures de B. K. enfermées dans des filtres de porcelaine, dans le péritoine de bovidés sains. Il constata qu'au bout d'un temps convenable ces animaux réagissaient à la tuberculine. Il en conclut que, seule, la présence de toxines qui pouvaient franchir les filtres suffisait à provoquer la réaction. Mais le résultat de cette expérience originale affirmée par quelques auteurs, fut niée par d'autres. Sans donner l'explication de la réaction tuberculinique, ce résultat aurait pu, tout au moins, en éclairer le mécanisme.

Wasserman et Bruck supposèrent qu'il existait, chez le tuberculeux, une antituberculine surtout abondante au niveau des foyers tuberculeux, mais en petites quantités également dans le sang. Cette antituberculine aurait la faculté de neutraliser la tuberculine, comme une antitoxine neutralise la toxine, avec cette différence que la destruction produit une réaction inflammatoire et thermique plus ou moins appréciable. Ceci explique les réactions qui se produisent autour des foyers tuberculeux par injection de tuberculine et aussi la réaction thermique par la combinaison dans le sang.

Des expériences donnent beaucoup plus de valeur

à l'explication que fournit Maurice Nicolle du mécanisme de la réaction tuberculinique. Pour lui il existerait chez l'animal tuberculeux, une lysine de l'endotoxien tuberculeuse, provoquant au contact de la tuberculine la substance déterminant la réaction locale ou générale. Heckmann fit dans ce sens l'expérience suivante : Du sérum de phtisique mélangé en proportion convenable à de la tuberculine, produit, quand il est instillé dans l'œil d'un lapin sain, une ophtalmo-réaction caractéristique. Le mélange perd très vite cette propriété. Il est très sensible à la chaleur. Comme le sérum et la tuberculine, seuls, ne peuvent provoquer ce phénomène, il s'ensuit qu'une nouvelle substance toxique s'est constituée au cours du mélange. Mais cette expérience n'a pu être répétée avec des résultats aussi nets, soit dans les mêmes conditions ou des conditions légèrement différentes, par l'appréciation de la cuti-réaction au lieu de l'ophtalmo. D'autre part, le mélange sérum de tuberculeux-tuberculine introduit sous la peau ou dans le sang ne provoque que très rarement une réaction thermique.

De beaucoup la plus séduisante est la théorie anaphylactique de la réaction tuberculinique. On sait que l'anaphylaxie, phénomène organique découvert par Richet, consiste en une hypersensibilité de l'organisme vis-à-vis de certaines substances. De nombreux corps peuvent ainsi provoquer l'anaphylaxie, le sérum normal est le plus commun d'entre eux. Ce qui a pu faire rapprocher la tuberculine d'une substance anaphylactisante, c'est d'abord cette réaction

générale de courte durée qu'elle provoque, pouvant avoir quelque ressemblance avec le choc anaphylactique et c'est son inocuité chez les sujets sains, qui ne seraient pas sensibilisés. Si l'on va plus loin, on sait que la réaction tuberculinique est plus vive chez les sujets peu tuberculeux, tandis qu'elle peut passer inaperçue chez les animaux cliniquement tuberculeux possédant une grande quantité de toxines tuberculeuses. De même le choc anaphylactique se produit d'autant mieux que l'injection sensibilisante a été plus faible. Par contre le choc est d'autant plus fort et peu provoquer même la mort, si la dose déterminante est suffisamment importante. Il en est de même chez les sujets tuberculeux, avec de fortes doses de tuberculine. Enfin, on constate une anaphylaxie oculaire assez semblable à l'oculo-réaction tuberculinique. Le chauffage à l'autoclave de la tuberculine, pas plus que l'addition d'acide phénique ne peuvent servir d'arguments contre cette théorie. Le lait et le blanc d'œuf chauffés à 100°, le sérum additionné d'acide phénique ne conservent-ils pas leur pouvoir toxique ?

Malgré tous ces faits, il est bien peu de personnes qui, maintenant, rattachent la réaction tuberculinique à une réaction anaphylactique. Ceci, principalement parce que l'on n'a jamais pu répéter avec la tuberculine les expériences que l'on obtient avec une véritable substance anaphylactogène. Une injection sensibilisante de tuberculine suivie dans un temps convenable d'une injection déterminante, chez un animal sain, n'a jamais pu provoquer de réaction.

Ce fait, à lui seul, permet d'exclure la réaction tuberculinique des phénomènes d'anaphylaxie vraie. Mais les chercheurs ne se sont pas arrêtés là. Certains ont réussi à provoquer une ophtalmo-réaction et même une réaction fébrile, à la réalité, ressemblant peu à la réaction tuberculinique, parce que précoce et forte, ni à l'anaphylaxie, parce que peu durable, en sensibilisant des animaux sains avec des doses fortes de tuberculine. Mais le Professeur Calmette et ses collaborateurs ont montré que ces réactions n'étaient dues qu'aux impuretés de la tuberculine, car les mêmes expériences refaites avec une tuberculine provenant de cultures sur milieu minéral déterminé ne donnèrent plus les mêmes résultats positifs.

On a également recherché à reproduire l'anaphylaxie passive en préparant simplement un sujet avec une injection de sérum d'un animal sensibilisé. On a abouti aux mêmes échecs tout au moins dans la majorité des cas (Képinow).

Bruyant n'a pas, non plus, réussi à désensibiliser les animaux tuberculeux, à la tuberculine par injection, comme cela se produit dans l'aphylaxie. On sait, au contraire, qu'il faut une grosse dose de tuberculine pour provoquer « l'accoutumance » qui n'est d'ailleurs pas une désensibilisation comme dans l'anaphylaxie, et qu'au contraire les faibles doses employées dans les réactions locales, n'entravent pas la réaction thermique.

Divers auteurs allemands poussèrent encore plus loin leurs recherches dans ce sens. Certains divisèrent même la réaction tuberculinique en y voyant d'une

part un phénomène d'anaphylaxie, d'autre part une sensibilité spéciale aux substances bacillaires non protéiques, mais cette seconde action n'a pas été démontrée non plus.

De tout ceci il résulte que la réaction tuberculinique ne se rapproche que peu de la réaction anaphylactique. Nous en dirons comme Besredka: « En résumé la réaction tuberculinique ne ressemble pas cliniquement au choc anaphylactique, elle n'apparaît pas à la suite de tuberculine, ni de bacilles tuberculeux, elle ne s'accompagne pas d'apparition d'anticorps anaphylactiques et enfin elle ne se laisse pas influencer par les procédés d'antianaphylaxie ».

Pour clore la liste de toutes ces hypothèses sur le mécanisme de la réaction tuberculinique, disons quelques mots de l'anaphylatoxine de Friedberger. Pour cet auteur les endotoxines tuberculeuses de la tuberculine seraient décomposées au contact du complément du sérum normal en présence d'anticorps. De cette réaction naîtrait le principe toxique appelé par lui « anaphylatoxine ». Des expériences tentées pour expliquer ce phénomène donneraient des résultats entièrement positifs.

La conclusion de ce chapitre est que la réaction tuberculinique est d'un mécanisme aussi complexe que l'est le problème de la vaccination ou du traitement contre la tuberculose. Ce que nous pouvons dire, c'est que l'organisme tuberculeux, imprégné de poisons tuberculeux, possède la faculté de se défendre, plus ou moins parfaitement, par une inflammation locale

(intradermo-réaction), focale ou générale (réaction thermique) contre une nouvelle dose de ces poisons, en l'occurrence la tuberculine, et de bacilles (principe de la vaccination avec le B. C. G.). Les faibles doses agissent peu, mais, répétées, provoquent des réactions cellulaires intenses. Chez l'animal tuberculisé depuis peu de temps, cette action de défense n'a pu encore se constituer. Chez l'animal fortement contaminé, la maladie a vaincu le malade qui ne combat plus. Les anticorps tuberculeux n'ont aucune action sur l'évolution de la maladie, mais ils ont une action antituberculinique. La tuberculine sans corps microbiens et chauffée à 100°, n'est, en effet, qu'un extrait imparfait de cultures de bacilles tuberculeux. Ceci explique l'absence de réaction après une première injection de tuberculine (accoutumance), qui a eu pour effet d'augmenter la quantité de ces anticorps. (Verge).

CHAPITRE V

L'anergie tuberculinique

L'anergie tuberculinique est la faculté que possède, parfois, l'organisme tuberculeux, de ne plus réagir positivement à la tuberculine. Cette question a d'ailleurs une importance assez grande puisqu'un bovin dans cet état particulier peut fausser le diagnostic tuberculinique. De nombreuses maladies, certains états physiologiques, la suppression d'une glande à sécrétion interne, peuvent provoquer l'anergie tuberculinique.

Anergie au cours de maladies. — L'anergie tuberculinique au cours des maladies a surtout été bien étudiée chez l'homme, le vétérinaire n'ayant que peu l'occasion, en clientèle, de rester près d'un animal malade pour suivre ses réactions tuberculiniques.

Elle fut observée en premier lieu dans la rougeole. La réaction devient constamment négative pendant la période d'éruption de la maladie. Elle fut aussi

observée au cours de la rubéole. Cependant, dans ces deux maladies, on a remarqué que la réaction reste positive si l'évolution est bénigne. Elle fut ensuite constatée dans la grippe épidémique, la scarlatine, la coqueluche, la pneumonie, la diphtérie, la fièvre typhoïde, la syphilis, etc. En somme l'allergie disparaît dans de nombreux états infectieux s'accompagnant de fièvre. Et cette disparition accompagnerait la période fébrile. On est en droit de se demander s'il n'en est pas de même chez les animaux au cours de la fièvre aphteuse, en particulier, maladie éruptive comme la rougeole et si les réactions locales que l'on pratique chez ces animaux, quand la température est trop élevée pour apprécier une réaction thermique, ne disparaissent pas également.

Anergie au cours de la gestation et les jours qui suivent l'accouchement. — L'anergie tuberculinique au cours de la grossesse et dans les jours qui suivent l'accouchement, chez la femme, a été constatée par divers auteurs. Cette anergie s'accompagnerait, dans certains cas, d'une évolution très marquée de la tuberculose. Des expériences que firent P. Nobécourt et J. Paraf, il résulte que :

« 1° dans 15 % des cas, la cuti-réaction est influencée par l'accouchement ;

2° chez les femmes atteintes de tuberculose ulcéro-caséuse, la cuti-réaction, nulle avant l'accouchement, le reste après ;

3° En outre, chez 11 femmes cliniquement indemnes de tuberculose, la cuti-réaction fut supprimée ou

diminuée dans les jours qui suivirent l'accouchement et chez 3 d'entre elles le fléchissement de la cuti-réaction coïncide avec l'éclosion d'une manifestation tuberculeuse (pleurésie, congestion pleuro-pulmonaire).

Dans certains cas, la grossesse et surtout l'accouchement déterminent un état d'anergie tuberculinique analogue à celui qu'entraînent certaines maladies infectieuses, en particulier la rougeole (Von Pirquet) et la grippe (R. Debré). »

Transportée chez la vache où il n'y a pas de raison qu'il en soit autrement, ces remarques ont un intérêt de tout premier plan, parce que l'absence de réaction trouble la prévention. Il est en effet peu de vaches, qu'elles soient utilisées pour la production du lait ou pour l'élevage, qui ne donnent naissance chaque année à un veau. D'autre part, si cette anergie est corrélatrice d'une diminution de l'immunité, comme le pensent Nobécourt et Paraf, cette question présente une importance d'autant plus grande.

Anergie due à l'absence d'une sécrétion interne. —

Un changement dans la sécrétion des glandes endocrines, ou leur suppression peut aussi provoquer l'anergie. Le début de la phase menstruelle chez la femme, coïncidant avec une hypertrophie de l'ovaire, détermine d'après Coulaud un affaiblissement de la réaction tuberculinique chez 10 femmes sur 60. L'ovariotomie, d'après le même auteur, fait disparaître la moitié des réactions positives. Ces deux faits méritent également d'être retenus en médecine vétérinaire où

l'ovariotomie est d'une pratique très fréquente dans certaines régions. D'autre part, la période de rut produit, chez les bovins, une perturbation suffisante pour justifier cette affirmation. La gestation et l'accouchement participent peut-être au phénomène d'anergie pour la même raison, de modification dans la sécrétion ovarienne.

L'ablation de la glande thyroïde a aussi une influence sur la réaction tuberculinique. D'après les expériences de Képinow et S. Métalnikoff, il résulte que :

« 1°. Les animaux éthyroïdés et infectés de tuberculine ne réagissent pas par l'élévation de température à la tuberculine ;

2° Les mêmes animaux conservent pleinement la sensibilité à la toxicité tuberculinique ;

3° Le sérum d'un animal tuberculeux, injecté à un animal normal, confère passivement à ce dernier l'aptitude de réagir, par une élévation de température, à la tuberculine ;

4° Le sérum des animaux tuberculeux éthyroïdés ne confère pas passivement l'aptitude de réagir par une élévation de température à l'injection de tuberculine ;

5° Les animaux injectés de sérum d'animaux tuberculeux, tout en présentant la réaction thermique à la tuberculine, ne succombent pas à des doses fortes de celle-ci. »

Disposant d'un lapin de 6 mois, éthyroïdé vers 2 mois, nous lui injectâmes dans la veine marginale de l'oreille, le 20 avril 1929, 1 cm³ 1/2 de B. C. G., renfermant 7 mmgr. 5 de bacilles. Le 19 mai, c'est-

à-dire 30 jours après, il fut tuberculiné par inoculation intraveineuse de $4/10$ de cm^3 de tuberculine bovine diluée au $1/10$. Les températures de la journée furent les suivantes :

8 h. 30.....	39°1
9 h. 30.....	37°9
11 h. 30.....	38°5
13 h. 30.....	38°1
15 h. 30.....	37°8
17 h. 30.....	36°4
19 h. 30.....	36°4

Nous trouvâmes le lapin mort le lendemain.

L'autopsie nous permit de constater une congestion de tous les organes.

Sans nous baser sur ce seul cas, nous pouvons quand même dire qu'il vérifie partiellement les expériences de Képinow. Non seulement il n'y eut pas de réaction tuberculinique, mais il y eut un abaissement de température caractéristique, probablement d'ordre toxique, suivi de mort.

Les expériences de Képinow font en plus supposer que la réaction tuberculinique est comparable au choc anaphylactique. Pour lui l'anaphylaxie peut être réalisée avec la tuberculine. Nous avons dit ce que nous en pensons à ce sujet. Mais dans un autre article Képinow et Lanzenberg vont plus loin dans leur comparaison. D'après eux :

« 1° des animaux thyroïdectomisés ne donnent pas de choc anaphylactique quand l'éthyroïdation a été totale et pratiquée avant la sensibilisation.

2° la thyroïdectomie pratiquée chez des animaux déjà sensibilisés n'empêche pas le choc. »

Ainsi la réaction tuberculinique n'étant qu'un choc anaphylactique, l'anergie est comparable à la désensibilisation ; désensibilisation provoquée par un procédé spécial : l'ablation de la glande thyroïde. Une plus grande expérimentation permettrait seule de vérifier ces affirmations.

Peut-on expliquer, mettant à part les rapports que la tuberculine peut avoir avec une substance anophylactique, comment se produisent les phénomènes d'anergie ? Nous n'appellerons pas anergie l'absence de réaction dans l'accoutumance ou celle observée chez le sujet en incubation de tuberculose. Elle s'explique avec assez de clarté comme nous l'avons indiqué précédemment.

Ce qui frappe à première vue, c'est que presque toutes les réactions anergiques accompagnent un trouble fébrile ou endocrinien. En cas de gestation, la sécrétion de folliculine par les corps jaunes, entre sûrement en ligne de compte. L'ovariotomie, l'éthyroïdectomie, les menstrues sont du même ordre de faits.

Nous avons voulu rechercher si la teneur du sang en cholestérine, très variable dans ces états de trouble de sécrétion interne, avait une relation avec l'intensité de la réaction tuberculinique. MM. Salomon, de Potter et Valtis, constatèrent qu'au cours de la grossesse, l'hypercholestérinémie est de règle et atteint son maximum au moment de l'accouchement. Chez

les thyroïdiens, Guy Laroche note également une hypercholestérimémie marquée.

L'anergie irait donc de pair avec l'élévation du taux de cholestérine dans le sang. Cependant, chez les tuberculeux fébriles, où la réaction est souvent négative, il y a, d'après les mêmes auteurs (Salomon, de Potter et Valtis), une hyper-cholestérimémie de règle.

En somme l'anergie est une variété de réaction tuberculinique que, seul, le mécanisme de cette dernière permettrait d'expliquer.

Constatons seulement que la fièvre ou une variation dans la sécrétion d'une glande endocrine peut la faire apparaître.

CONCLUSIONS

La tuberculine, après avoir fait faire un grand pas à l'étude de la tuberculose, constitue encore un immense champ de recherches. Son intérêt dans le diagnostic de la tuberculose bovine demeure entier. Cependant, il y aurait lieu de s'inquiéter de la réaction fournie par l'animal vacciné avec le vaccin bilié de Calmette et Guérin. Si la pratique de la vaccination antituberculeuse par ce procédé devenait courante et si la base de la prophylaxie de la tuberculose bovine devient d'ici peu la tuberculine, il serait indispensable de pouvoir reconnaître à l'aide d'une marque spéciale le bovin vacciné.

L'accoutumance à la tuberculine peut facilement être évitée chez le bœuf tuberculeux en employant l'injection à dose double de Vallée. Chez le chien, l'accoutumance est de très courte durée. Cet animal fournit une réaction positive à la tuberculine sauf en cas de tuberculose avancée. La tuberculine a un effet toxique notable chez le chien au degré ultime de la maladie.

Le mécanisme de la réaction tuberculinique est inconnu. Il semble que son rattachement aux phénomènes d'anaphylaxie soit une erreur.

L'anergie tuberculinique doit être mieux étudiée chez les animaux et surtout chez la vache : la gestation, l'ovariotomie, certaines maladies infectieuses peuvent la provoquer. Le phénomène intime de l'anergie est aussi discuté que celui de la réaction tuberculinique.

Vu : Le Doyen,
H. ROGER.

Vu : Le Président,
A. LEMIERRE.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- A. CALMETTE. — L'infection bacillaire et la tuberculose chez l'homme et chez les animaux domestiques.
- LÉON KEPINOW et S. METALNIKOW. — Société de Biologie 1922. T. 87. Page 210. Glande thyroïde et sensibilité des animaux tuberculeux envers la tuberculine.
- A. LAUZENBERG et L. KEPINOW. — Société de Biologie 1922. T. 86. P. 204. Glande thyroïde et anaphylaxie.
- KEPINOW. — Société de Biologie 1922. T. 87. Page 409. Anaphylaxie chez les animaux éthyroïdés, nourris avec de la thyroïde.
- Société de Biologie 1922. T. 87. Page 495. Contribution à la question du rôle de la glande thyroïde dans le phénomène d'anaphylaxie.
- P. NOBECOURT et J. PARAF. — Presse médicale 1920. T. 28. Page 133. L'influence de la grossesse sur l'évolution de la tuberculose pulmonaire et pleurale ; l'anergie tuberculinique au cours de la grossesse. Allaitement et tuberculose.
- PANISSET et VERGE. — Société de Biologie du 27 mars 1926. Page 815. L'intradermo-tuberculation seconde dans le diagnostic des tuberculoses canines.
- SALOMON, DE POTTER, VALTIS. — Société de Biologie 1925. 1, p. 1411. La vitesse de sédimentation globulaire est indépendante de la cholestérinomie.
- Guy LAROCHE. — Presse médicale, 27 février 1929. La variation de la cholestérinomie chez les thyroïdiens.
- BESREDKA. — Anaphylaxie. Antianaphylaxie. Page 110.
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	7
CHAPITRE I. — La tuberculine	11
CHAPITRE II. — Quelques réactions tuberculiniques chez l'animal vacciné au B.C.G.	15
CHAPITRE III. — Accoutumance à la tuberculine. — Réactions secondes, réactions tubercu- liniques et accoutumance chez le chien..	25
CHAPITRE IV. — Etude sur le mécanisme de la réaction à la tuberculine	37
CHAPITRE V. — L'anergie tuberculinique	45
CONCLUSIONS	53
BIBLIOGRAPHIE	55
